FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 THÈSE N° 392

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'UNIVERSITÉ)

PAR

Pie MASUMBUKO

Né le 29 Septembre 1931, à MURAMVYA (Burundi)

Présentée et soutenue publiquement le

MANIFESTATIONS D'HYPERCORTICISME DANS LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

LE SYNDROME DE CUSHING PARANEOPLASIQUE

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Université)

par

Pie M A S U M B U K O

Né le 29 Septembre 1931 à MURAMVYA (Burundi)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

MANIFESTATIONS D'HYPERCORTICISME DANS LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

LE SYNDROME DE CUSHING PARANEOPLASIQUE

-:-:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

Iº- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JCANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G)
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J)
Physiologie ..... BINET (L) / BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F)
Physique médicale ..... DOGNON (A) / DJOURNO (A)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... N...
Thérapeutique ..... CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie medicale ..... DESGREZ (P) / POLONOVSKI (J)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F)
Embryologie ..... TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G)
Pharmacologie ..... LEVY (Mlle J)
Physiologie ..... PARROT (J)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin ..... LEGER (L)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J)
(Pitié ..... CORDIER (G)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J)
(Salpêtrière ..... SICARD (A)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades) FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) ..... MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... F. de GAUDART d'ALLAINES

MM.

Pathologie chirurgicale	NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

MM.

Médecine légale	DEROBERT (L)pr.s.ch.
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	Le LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	(Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)

		MM.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	(Boucicaut	LENEGRE (J)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
	(Cochin	BROUET (G)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Lariboisière	SEZE (S.de)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS(Mlle P) pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents,

Au Pays du BURUNDI,

A la mémoire du Prince RWAGASORE Louis,

Et

A tous mes Amis,

Pour leur inlassable soutien dans mes études.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter
la présidence de
cette thèse.

En hommage de respectueu-
se reconnaissance.

MANIFESTATIONS D'HYPERCORTICISME DANS LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

LE SYNDROME DE CUSHING PARANEOPLASIQUE

-:-:-

- I -
AVANT-PROPOS
-:-

Classiquement, la maladie de Cushing avait pour point de départ un adénome basophile hypophysaire, et une meilleure avance de nos connaissances endocrinologiques put faire comprendre qu'une hypersécrétion hypophysaire pouvait avoir pour conséquence un retentissement sur la fonction corticosurrénale.

Mais on sut également que des syndromes de Cushing pouvaient relever d'une origine directement corticosurrénalienne, non plus par la voie hypophysaire, mais du fait d'une hyperplasie adenomateuse du cortex surrénal. Ainsi, on pouvait voir se réaliser un etat d'hypercorticisme soit en présence d'une tumeur hypophysaire, soit d'une tumeur corticosurrénalienne. Fallait-il alors incriminer l'hyperfonctionnement glandulaire, direct ou indirect, ou l'existence même d'une neoplasie ?

Des observations surtout récentes sont venues jeter un jour très nouveau sur les éventuels rapports entre tumeur maligne d'une part, hypercorticisme d'autre part. Mais cet apport est par lui-même très complexe, puisque le siège du cancer est très variable d'un cas à l'autre. Nous nous expliquons :

nous avons suivi un cas de cancer bronchique

dont l'évolution s'est accompagnée de signes cliniques et surtout humoraux susceptibles de relever d'une hyperfonction de la corticosurrénale. Pourtant, il ne s'agissait pas de metastases cancéreuses au niveau de cette glande. Malheureusement, cette observation est demeurée incomplète, et malgré tous nos efforts, nous n'avons pu nous en procurer un dossier suffisamment précis et detaillé pour le faire figurer ici.

Cependant ce cas a éveillé notre attention, et nous nous sommes demande s'il s'agissait d'une association morbide toute fortuite, ou d'une relation de causalité entre les deux tableaux anatomocliniques.

Mais immédiatement, une question se pose :

l'hypercorticisme a-t-il été le premier en date, créant un terrain favorable à l'éclosion, au developpement du cancer bronchique ?

ou bien, au contraire, un cancer bronchique primitif n'a-t-il pas, par le "Stress" dont il peut être responsable, provoquer une hyperfonction réactionnelle corticosurrénale, et ainsi entraîner la réalisation d'un syndrome du type Cushing ?

Par ailleurs, nous avons entrepris des recherches bibliographiques dans la littérature médicale française et etrangère de ces dernières années, et nous avons alors été amené à constater que :

- des cas de cancer bronchique avec expression Cushingoïde avaient déjà été décrits, peu nombreux certes, mais cependant pas assez exceptionnels pour que l'on puisse les attribuer à une coexistence fortuite de deux états pathologiques ;

- parmi ces cas de cancer bronchique, certains pouvaient expliquer leur symptomatologie d'hypercorticisme par la présence de métastases au niveau des surrénales ; pourtant le tableau ne différait nullement lorsque l'absence de ce type de métastases pouvait être affirmée ;

- enfin, il existe des syndromes de Cushing accompagnant des cancers extra-bronchiques, mais également ni hypophysaires, ni surrénaux. En particulier, on trouve un certain nombre de cancers pancréatiques avec hypercorticisme. En somme tout se passe comme si les deux entités :

néoplasie maligne,
hyperoorticisme,

pouvaient être liées entre elles, sans que la localisation de la tumeur, et donc la nature, en particulier fonctionnelle, du tissu cancérisé, interviennent dans la pathogénie de cette association, dont l'ordre chronologique reste à déterminer.

Il s'agit donc d'un problème entier, tout à la fois pratique, et dogmatique :

pratique : il serait intéressant de savoir si l'etat d'hyperfonctionnement corticosurrénal prédispose à la cancérisation ou si inversement, l'existence d'une tumeur maligne suffit à expliquer une excitation fonctionnelle du cortex surrénal ; l'attitude thérapeutique et prophylactique à adopter dans les deux affections pourrait en être modifiée ;

dogmatique : la transformation du milieu tant biochimique qu'hormonal, et par la maladie de Cushing, et par le cancer, pourrait apporter des éléments nouveaux sur la pathogénie tissulaire de la proliferation néoplasique.

Mais notre travail a surtout un but pratique ; car la connaissance de ces associations morbides syndrome de Cushing et tumeur maligne en général, bronchique en particulier, pourrait faire avancer le diagnostic de certaines de ces associations parfois bien obscures au premier regard. Nous nous proposons donc d'envisager :

- les cancers bronchiques avec syndrome de Cushing, cancers les uns sans métastases surrénaliennes, les autres avec ce siège cortical de la propagation maligne ;

- les cancers extra-bronchiques, uterins, mammaires, thyroïdiens, thymiques, pancréatiques, hypophysaires, susceptibles pourtant de s'accompagner d'une symptomatologie d'hypercorticisme ;

- enfin, des cancers bronchiques ou non, donnant une autre symptomatologie endocrinienne, celle-là de type Basedowien (de GENNES).

-:-

- II -

SYNDROME DE CUSHING ET CANCER BRONCHIQUE

-:-

a) Cancer bronchique sans métastase surrénalienne

Dans le syndrome de Cushing, comme dans le syndrome de Conn, les hormones du cortex surrénalien connaissent une sécrétion accrue, ce qui donne lieu à des manifestations cliniques presque toujours caractéristiques, et aussi à des perturbations métaboliques, au niveau des électrolytes, de l'equilibre acide-base, et parfois de la glycorégulation. Dans le syndrome de Cushing avec hypersécrétion cortisonique on ne trouve pas toujours le syndrome humoral d'alcalose avec hypokaliémie, qui est la base même de l'hyperaldostéronisme primaire de CONN.

Par ailleurs, il peut y avoir hypersécrétion surrénalienne importante mais fugace, sans que le temps lui soit donné de provoquer des manifestations cliniques : le trouble reste donc purement humoral. Que le cortex surrénal soit envahi par un processus néoplasique, on peut s'attendre à sa destruction et donc à son hypofonctionnement ; parfois au contraire cette infiltration maligne augmente la fonction de l'organe atteint, nous allons y revenir sous peu.

Mais indiquons tout d'abord qu'un tableau fonctionnel identique peut être trouvé dans des cas de cancer bronchique sans métastase surrénalienne :

- tel est le cas de ROSENTHAL, concernant un homme de 48 ans qui presente simultanément :

un tableau d'hypercorticisme,
un diabète sucré,
un carcinome bronchique.

Aux dosages, on ne trouve pas de S.C.C. La kaliémie est à 4,4, le sodium est à 152. Les 17-cetostéroïdes sont à 50,5, les 17-cétogènes à 138.

ROSENTHAL explique l'hypercorticisme de son malade par une stimulation, par la tumeur pulmonaire, d'abord de l'hypophyse et secondairement du cortex surrénal.

- tel le deuxième cas de ALIOTT : une femme de 59 ans est porteuse d'un cancer bronchique à petites cellules ; les S.C.C. sont présents. Il existe de l'hirsutisme, un faciès lunaire, des oedèmes. Le potassium est à 3,2 , les 17-céto à 15,2, les 17 OH à 136. La tumeur bronchique a des métastases uniquement hepatiques.

- tel le cas de BOK : un homme de 46 ans est porteur d'un cancer bronchique avec métastases diverses respectant les surrénales. On trouve des oedèmes, le potassium est à 3,9 et le sodium à 134. Les 17-céto sont élevés. Il existe un diabète sucré, des métastases diverses non surrénaliennes.

- tel le cas de BROWN : une femme de 45 ans est porteuse d'un cancer bronchique à petites

cellules ; on trouve une hypertension artérielle, un faciès lunaire, de l'hirsutisme, des oedèmes, un diabète sucré.

- tel le cas de CHAO-LING : un homme de 40 ans, obèse, à faciès lunaire, atteint d'hirsutisme, d'ostéoporose, est porteur d'un cancer bronchique. On trouve un diabète sucré, des métastases hépatiques.

- tel le cas I de CHRISTY : une femme de 50 ans au faciès lunaire, diabétique, présente un syndrome humoral d'hypercorticisme ; la tumeur bronchique a métastasié au niveau du foie ;

- tel le cas II de CHRISTY, concernant une femme de 57 ans avec faciès lunaire, ostéoporose, 17-céto à 42, corticoïdes plasmatiques élevés ; le cancer bronchique n'a pas de métastases ;

- tel le cas de CROSNIER : un homme de 49 ans est porteur d'un cancer bronchique à petites cellules ; on trouve un diabète, une hypertension artérielle, un syndrome biologique d'hypercorticisme ;

- tel le cas de HARRISON : une femme de 55 ans est obèse, il existe un faciès lunaire, de l'hirsutisme, un diabète, un syndrome biologique d'hypercorticisme, des métastases hépatiques secondaires au cancer bronchique ;

- tel le cas de MAC PHEE : une femme de 42 ans obèse, hypertendue, avec hirsutisme, ostéoporose, faciès lunaire, diabète, syndrome biologique d'hypercorticisme, est porteuse d'un cancer bronchique avec metastases diverses épargnant les surrénales, lesquelles sont cependant hyperplasiées ;

- tel le cas I du Massachussets General Hospital : femme de 76 ans porteuse d'un cancer bronchique à petites cellules, obèse, hypertendue, à faciès lunaire, avec hirsutisme, œdèmes, diabète, syndrome biologique d'hypercorticisme, métastases diverses épargnant les surrénales cependant hyperplasiées ;

- tel le cas II du même hôpital, concernant un homme de 66 ans, hypertendu, avec alcalose, syndrome biologique d'hypercorticisme, métastases hépatiques et diverses, surrénales atteintes d'hyperplasie bénigne ;

- tel le cas de METZLER : un homme de 46 ans avec diabète et syndrome biologique de Cushing, cancer bronchique métastatique du foie ;

- tel le cas de NEHER : une femme de 60 ans, avec alcalose élevée, kaliémie basse, et cancer bronchique donnant des métastases diverses non surrénales ;

- tel le cas de THORN, cancer à petites cellules chez un homme de 36 ans, avec faciès lunaire, hypertension, vergetures ; ostéoporose, syndrome biologique de Cushing, diabète et métastases hépatiques et autres respectant les surrénales ;

- tel enfin le cas de WHITE concernant un homme de 58 ans avec syndrome biologique de Cushing, cancer bronchique avec métastases hépatiques.

o°o

b) Cancer bronchique avec métastase surrénalienne

Nous en avons réuni quelques cas :

- ALLIOTT : un homme de 61 ans est porteur d'un cancer bronchique à petites cellules, avec hypertension artérielle, oedème, diabète, syndrome biologique d'hypercorticisme, et métastases surrénaliennes, hepatiques et autres ;

- GOLD : un homme de 48 ans présente des oedèmes, un syndrome biologique d'hypercorticisme, un cancer bronchique avec métastases diverses, y compris surrénaliennes ;

- KOVACH : un homme de 22 ans est porteur d'un cancer bronchique à petites cellules, avec obésité, faciès lunaire, oedèmes, métastases surrénaliennes et hepatiques, syndrome biologique de Cushing ;

- LEWIS : un homme de 41 ans est porteur d'un cancer bronchique à petites cellules, avec obésité, hypertension artérielle, oedèmes, facies lunaire, diabète, syndrome biologique de Cushing, et métastases multiples, y compris surrénaliennes ;

- SPAUDLING : un homme de 56 ans présente un syndrome humoral Cushingoïde, et est porteur d'un cancer bronchique avec métastases multiples, hépatiques, surrénaliennes ;

- THORNE : un homme de 45 ans est atteint de cancer bronchique à petites cellules, avec obésité, hypertension artérielle, facies lunaire, vergetures, oedèmes, diabète, syndrome humoral de Cushing ; on trouve des métastases diverses, y compris hépatiques et surrénaliennes.

Les deux observations de R.S. MACH et collaborateurs méritent toute notre attention ; elles concernent chaque fois un carcinome bronchique avec metastases surrénaliennes, et syndrome humoral d'hypercorticisme, avec alcalose et hypokaliémie :

- Cas I de MACH et collaborateurs :

un homme de 54 ans, jusqu'alors en bonne santé, consulte pour une bronchite traînante, puis dans les mois qui suivent, apparaît une certaine asthénie. On trouve une glycosurie et une hyperglycémie difficiles à équilibrer par l'insuline et le régime. Le malade est hospitalisé, en apathie profonde, avec troubles visuels, perte de mémoire, bourdonnements, paresie des membres inférieurs, sécheresse de la peau, de la bouche. Il n'existe ni vergetures, ni oedèmes, pas de faciès lunaire. La T.A. est à 14-9. Sur les clichés d'ECG apparaissent des altérations caractéristiques d'hypokaliémie. Les divers examens montrent une élimination augmentée des hormones surrénales :

17-cétostéroïdes	21 mg/24 heures
corticostéroïdes	9,7 mg/24 heures

Rien ne vient expliquer l'association alcalose sévère et hypokaliémie. Le malade meurt 15 jours plus tard en respiration de Cheyne-Stokes. Ainsi :

un homme de 54 ans présente brusquement un état d'asthénie avec faiblesse musculaire généralisée et désorientation, il meurt deux semaines plus tard. Les examens de laboratoire ont montré une alcalose vraie avec pH à 7,72, une réserve alcaline à 42 mEq, une hypokaliémie à 2,7 mEq, une hypochloremie à 80 g/litre, un diabète. Le taux des 17-cétostéroïdes et des corticostéroïdes urinaires est très augmenté, l'aldostérone n'a pas été dosée.

C'est l'autopsie qui devait donner la clef du diagnostic :

carcinome primitif des bronches, avec métastases dans les deux surrénales.

- Cas II de MACH et collaborateurs :

une malade de 60 ans présente des bronchites à répétition, bien influencées par les antibiotiques. Elle est hospitalisée lors d'une nouvelle poussée fébrile : une radio montre un agrandissement du hile droit et donne une image suspecte, pouvant correspondre à un carcinome bronchique. Quelques jours plus tard, apparaissent des adénopathies inguinales à gauche avec oedème marqué du membre inférieur correspondant. Une biopsie ganglionnaire donne une image de métastase de carcinome solide indifférencié, à grosses cellules claires, et par place à cellules fusiformes. Un état de désorientation, d'hallucination, fait penser à des métastases cérébrales ; il y a apathie, somnolence, adynamie. Un examen du chimisme sanguin montre des troubles électrolytiques importants, avec alcalose métabolique, hypokaliémie, hypernatrémie, hypochlorémie. Les dosages hormonaux donnent une élévation nette du taux des 17-hydroxystéroïdes plasmatiques et urinaires ; le taux d'aldosterone est très abaissé dans les urines. Les troubles électrolytiques se corrigent spontanément alors qu'on envisageait un traitement par l'amphénome pour inhiber les sécrétions corticosurrénales dont l'élévation est attribuée à des métastases surrénaliennes probables. Après une amélioration de courte durée, la malade décède.

L'examen anatomopathologique donne les indications suivantes : carcinome bronchique, avec pneumonie cancéreuse de tout le lobe inférieur gauche, métastases dans le foie, les reins, les os, les surrenales, hyperplasiées,

leur poids total étant de 23 grammes. On trouve en particulier une grosse métastase dans la surrénale gauche et quelques minuscules cordons dans la médullosurrénale droite.

L'analyse chimique des hormones surrénaliennes dans le tissu glandulaire a montré des taux normaux de cortisol et de cortisone, un taux d'aldostérone très abaissé.

En résumé, il s'agit d'une malade atteinte d'un carcinome bronchique avec métastases surrénaliennes ayant déterminé un état d'hypercorticisme avec alcalose vraie, hypernatrémie et hypokaliémie. Les dosages ont montré une élévation du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et urinaires tandis que le taux d'aldostérone urinaire était nettement abaissé, de même que les quantités d'aldostérone dans les deux surrénales.

o°o

Le syndrome d'hypercorticisme observé chez ces malades porteurs de cancer bronchique relève donc bien d'une hypersécrétion d'hormones corticosurrénales. Pourtant cette hypersécrétion peut demeurer isolée, purement biologique, sans traduction clinique de syndrome de Cushing. Dans les cas de MACH, et contrairement à ce qui avait été observé chez la plupart des autres malades dont nous avons résumé les observations, il n'y avait ni hypertension artérielle, ni ostéoporose, ni polyurie, ni hirsutisme ni vergetures cutanées.

Comment peut-on expliquer l'apparition d'un hypercorticisme biologique et clinique au cours de métastases surrénaliennes d'un car-

cinome bronchique ? Et comment, surtout l'expliquer lorsque le cancer bronchique épargne les surrénales, qui d'ailleurs même indemnes ont souvent été trouvées hyperplasiées ?

En cas de métastases surrénaliennes, il est facile d'attribuer le syndrome d'hypercorticisme à une irritation du tissu glandulaire par les cellules néoplasiques qui infiltrent les diverses couches de la surrénale. On connaît depuis longtemps déjà les manifestations paradoxales d'un hypersurrénalisme au début d'un processus inflammatoire et destructif de la glande. Aussi BAMATTER (1935), DEMOLE & RUTISHAUSER (1939) ont-ils parlé d'inflammation hypersécrétrice de la surrénale. Dans le cas de JENTZER et RUTISHAUSER un syndrome clinique de Cushing, avec hypertension artérielle et obésité, correspondait, à la vérification anatomique, à une tuberculose des deux surrénales. Un syndrome de Cushing a pu se réaliser, dans le même sens, en cas de cancer de l'hypophyse, et il faut donc admettre l'action stimulante possible des métastases néoplasiques sur les cellules sécrétantes de la corticosurrénale. SPAUDLING a observé, nous l'avons dit, un syndrome de Cushing en cas de cancer bronchique avec métastases surrénaliennes : il explique cette association par une possible période d'inhibition de la sécrétion surrénalienne par les cellules néoplasiques, d'où hypersécrétion d'ACTH, laquelle, à son tour, va stimuler les cellules corticales restantes. ALBRIGHT, pour expliquer à la fois les hypercorticismes des cancers bronchiques avec métastases surrénaliennes, et ceux des néoplasies avec surrénales intactes, se demande si le cancer du poumon ne pourrait pas lui-même devenir la source d'une sécrétion d'hormones exerçant des actions endocriniennes, des effets "corti-

sone-like" (rappelons ici les gynécomasties des tumeurs endothoraciques). Dans les cas de La BALZE & DEL CASTILLO, un cancer pulmonaire non métastatique avait provoqué une gynécomastie et un hypogenitalisme expliqués par une hypersécrétion de substances hormonales de caractère oestrogène. Il faudrait procéder à l'examen systematique des sécrétions hormonales chez les sujets porteurs de cancer bronchique pour déterminer l'importance et la nature des substances à effet cortisonique.

Le cancer bronchique peut donc donner lieu à un syndrome de Cushing, qu'il y ait ou non des métastases surrénales. Mais ce syndrome a été également noté dans des cancers extra bronchopulmonaires, comme si alors c'était le tissu néoplasique par lui-même, et nullement sa localisation, qui pouvait être le responsable de cet hypercorticisme clinique et surtout biologique. Celui-ci relèverait alors d'une hyperplasie de la glande, irritée par un état humoral relevant de la tumeur maligne et des réactions de l'organisme qui en est porteur.

-:-

- III -

SYNDROME DE CUSHING ET CANCERS EXTRA-BRONCHIQUES

-:-

Des tumeurs malignes de sièges très divers ont pu s'associer à des manifestations de la série Cushingoïde, ce qui tend à prouver que c'est la maladie cancereuse par elle-même, beaucoup plus que l'organe atteint, qui paraît responsable de cette symptomatologie d'hypercorticisme. Thyroïde, hypophyse (BRICAIRE), pancréas surtout, parfois thymus, utérus même, ont été les sièges de cancers avec hypercorticisme soit clinique, soit seulement humoral. Enfin, notion troublante, enrichie par les observations de Basedow néoplasique faites par de GENNES, d'autres syndromes endocriniens peuvent se constituer chez les sujets porteurs de néoplasie.

Dans une récente revue de la littérature motivée par une observation personnelle, P. BERTHELOT, BENHAMOU et R. FAUVERT ont dénombré une soixantaine de cas publiés de syndromes de Cushing paranéoplasiques, le siège le plus fréquent de la tumeur étant les bronches, le thymus, le pancréas. Les 64 cas de Cushing paranéoplasique réunis comportent :

24 cas de cancers bronchiques, dont 11 à petites cellules ;
15 cas de tumeur thymique ;

10 cas d'épithélioma pancreatique ;
et 15 cas de cancers de localisations diverses, dont celui de P. BERTHELOT concernant un cancer de l'uterus :

une femme de 52 ans est hospitalisée pour asthénie et ictère hypertension artérielle stable bien tolérée datant de 15 ans. Huit ans plus tôt un Basedow a été définitivement guéri par l'iode radio-actif. Il y a deux ans, decouverte d'un cancer du col, traité par radium et colbalt-thérapie, sans modification locale depuis, mais l'atteinte de l'état général est progressive, récente, dominée par le subictère, une infiltration de la face, une pilosité excessive, puis une anémie et un oedème malléolaire. Il existe une polyurie avec polydypsie "Bosse" sur la nuque, face bouffie, rouge, gros foie, T.A. à 23-12 ; matrémie 151 mEq/litre, kaliémie à 3,9 chlorémie à 89, glycosurie 130 g/24 heures, hyperglycémie à 2,40 g/litre. L'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes est de 15,2 mg/24 heures, celle des 17-OH de 20,9 mg/24 heures. La fixation thyroïdienne de I 131 est de 2,5 p.cent en 30 minutes , l'iode protéique est à 10,5 microgr/100 ml. Sur les clichés apparaît une ostéoporose modérée. Les épreuves fonctionnelles surrénaliennes, l'alcalose métabolique, l'hypokaliémie, cadrent bien avec un Cushing clinique net. L'évolution est rapidement fatale. La vérification établit :

un épithélioma épidermoïde indifférencié du col utérin ;
des métastases hépatiques d'un épithélioma atypique ;
une hyperplasie bilaterale des surrénales, surtout à droite, intéressant électivement les zones fasciculée et réticulée ;

pas de métastases sur les coupes ;
aspect de quiescence de la thyroïde ;
sclérose modérée du pancréas, où l'on trouve quelques îlots de cyto-stéatonecrose ;
au niveau de l'hypophyse enfin, nombreuses cellules de Crooke.

Ainsi, chez une femme de 52 ans, hypertendue depuis 15 ans, atteinte d'un Basedow huit ans plus tôt, et d'un cancer du col utérin depuis deux ans, se développe un syndrome de Cushing clinique et biologique, avec alcalose métabolique et hypokaliémie intenses. L'évolution est rapidement fatale. A l'autopsie, métastases hépatiques, hyperplasie bilatérale des corticosurrénales, outre l'épithélioma du col utérin.

Nous noterons que la proportion des diverses localisations des cancers susceptibles de s'associer à un Cushing ne correspond pas à la répartition habituelle des tumeurs malignes dans l'organisme : on sait que le cancer de l'utérus occupe le début de la liste par fréquence ; le cas de BERTHELOT semble le premier et l'unique à réunir une localisation utérine de la tumeur maligne, et l'hypercorticisme bioclinique. Certes dans le cas d'ALLIOTT il s'agissait d'un cancer bronchique, mais survenu quatre ans après une hystérectomie pour cancer de l'utérus.

PARKER a procédé à l'autopsie de 1.012 porteurs de cancers sans hypercorticisme clinique. L'hyperplasie corticosurrénale a été trouvée dans 5,9 p.cent des cas.

Nous avons collationné 15 cas de cancer thymique s'associant à un hypercorticisme :

Cas de BURGSTEDT : une petite fille de 10 ans, avec faciès lunaire, hirsutisme, ostéoporose, syndrome biologique de Cushing, cancer thymique avec metastases diverses ;

Cas de DANCOT : un homme de 41 ans, avec faciès lunaire, obésité, hypertension, vergetures, diabète, oedemes, hyperplasie surrénalienne non néoplasique ;

Cas de DUGUID : femme de 64 ans, tumeur thymique, hyperplasie surrénalienne bénigne, syndrome d'hypercorticisme ;

Cas de FRANK : femme de 22 ans, obésité, hirsutisme, faciès lunaire, vergetures et bosse, tumeur maligne du thymus, hyperplasie surrénalienne bénigne ;

Cas de HUBBLE : homme de 45 ans, obésité, hypertension, faciès lunaire, hirsutisme, bosse, diabète, hyperplasie des surrénales ;

Cas de KEPLER : femme de 46 ans, hypertension artérielle, faciès lunaire, hirsutisme, ostéoporose, diabète, syndrome biologique de Cushing, tumeur thymique et hyperplasie bénigne des surrénales (49 grammes) ;

Cas de LEYTON : garçon de 11 ans, faciès lunaire, diabète, vergetures, obésité, tumeur thymique, surrénales 20,6 g

Cas de LEYTON : homme de 31 ans, obésité, hypertension, faciès lunaire, vergetures, bosse, diabète, tumeur thymique avec métastases, surrénales 44,3 g ;

Cas de MAC CULLAGH : homme de 39 ans, obésité, hypertension, faciès lunaire, oedèmes, bosse, diabète, hypercorticisme biologique,

surrénales hyperplasiées, au total 40 g ;

Cas de SCHOLZ : femme de 30 ans, hypertension, hirsutisme, diabète, syndrome biologique de Cushing, tumeur thymique, hyperplasie des surrénales ;

Cas de SCHOLZ : femme de 40 ans, obesité, hypertension artérielle, hirsutisme, hyperplasie des surrenales et tumeur maligne du thymus, Cushing biologique ;

Cas de SCHOLZ : garçon de 15 ans, obésité, hypertension artérielle, faciès lunaire, vergetures, bosse, ostéoporose, stéroïdes augmentés, tumeur thymique et hyperplasie bénigne des surrénales ;

Cas de SIEGMUND : homme de 46 ans, porteur d'une tumeur maligne thymique avec métastases hépatiques et diverses, syndrome de Cushing clinique ;

Cas de SOUTTER : homme de 32 ans, syndrome de Cushing clinique et biologique, obésité, faciès lunaire, diabète ; les surrenales, non cancéreuses, pèsent 29 g, tumeur maligne du thymus avec métastases diverses ;

Cas de SPRAGUE : garçon de 15 ans, atteint de Cushing clinique et biologique, obésité, hypertension, faciès lunaire, vergetures, bosse, ostéoporose, oedemes, diabète, tumeur maligne du thymus et hyperplasie benigne des surrenales.

Dix cas de cancer pancréatique avec expression d'hypercorticisme clinique et biologique ont été déjà publiés. Citons encore deux cancers de la thyroïde avec metastases diverses, et hyperplasie bénigne des surrénales ; qua-

tre cas de cancers ovariens, dont l'un seulement avec metastases surrénaliennes ;
un cancer du sein, un cancer du testicule, un cancer de la prostate, un craniopharyngiome, un sympathicoblastome, un cancer recto-sigmoïdien, ont pu également donner lieu à un syndrome d'hypercorticisme, avec hyperplasie soit bénigne, soit néoplasique, des surrénales.

L'association Cushing-cancer pancréatique a particulièrement retenu l'attention des observateurs, malgré la rareté de cette coexistence. V.E. ARMANDO en a collationné sept cas publiés, dont trois (avec le sien) seulement concernait le pancréas endocrine. C'est à 34 ans que le malade de ARMANDO présente les premiers signes, hyperphagie, polydipsie et polyurie, céphalées, acné, pédicule adipeux surtout facio-tronculaire ; puis baisse de l'acuité visuelle, asthénie, apathie, insomnie rebelle, furonculose ; enfin psychopathie diagnostiquée, schizophrénie. Après une pneumopathie aiguë rapidement guérie, le malade est hospitalisé pour un ensemble de symptômes vagues rattachés à une néphropathie. Finalement se déclare une tuberculose qui fait admettre le malade en sana. On envisage alors un Cushing, devant un faciès lunaire, un abdomen proéminent, des vergetures ; le pneumo-rein avec pyélographie donne une image tumorale de la loge surrénale gauche. On effectue l'ablation des 9/10 de la surrénale droite, en se proposant d'enlever ultérieurement la glande gauche. Le malade décède huit jours plus tard. On constate alors que :

l'hypophyse n'est pas adénomateuse, mais vacuolée ;
la surrénale gauche pèse 6,80 g ;
les trois quarts du pancréas sont envahis par une tumeur, avec trois nodules métastati-

ques analogues dans la région cervicale ;
le poumon droit renferme des nodules tuberculeux caséifiés et une discrète lymphangite carcinomateuse ;
deux nodules métastatiques occupent la paroi postérieure du coeur.

On peut donc conclure à un Cushing clinique, biologique et anatomique, secondaire au stress provoqué par le cancer primitif du pancréas, d'où hypercorticisme équivalent ici à un syndrome d'adaptation selon la théorie du stress de Selye.

-:-

- IV -

CANCER BRONCHIQUE ET SYNDROME DE BASEDOW

-:-

Il semble bien qu'à côté des syndromes d'hypercorticisme déclenchés par des cancers en général, par des tumeurs malignes bronchopulmonaires en particulier, on puisse au même titre faire figurer les "Basedow paranéoplasiques" sur lesquelles L. de GENNES & H. BRICAIRE ont attiré récemment l'attention. En effet, les conditions sont les mêmes, mais au lieu de voir l'effet stressant provoquer une hyperplasie fonctionnelle des corticosurrénales, l'excitation s'oriente vers la thyroïde, créant ainsi un etat d'hyperthyroïdie vraisemblablement de même nature étiopathogénique que l'hypercorticisme précédemment considéré ici.

En décembre 1956, L. de GENNES & H. BRICAIRE réunissaient sept cas publiés de cancers s'associant à un syndrome de Basedow. Il s'agissait:

six fois, d'une localisation digestive de la tumeur maligne, à savoir :

quatre cancers du colon,
deux cancers de l'estomac.

Le septième cas concernant un cancer de la prostate.

Le cas personnel de L. de GENNES concernait

un cancer bronchopulmonaire dont l'histoire clinique a été inaugurée par une hyperthyroïdie.

Deux autres cas, ceux de Y. GEFFROY, sont marqués par une hyperthyroïdie nettement caractérisée qui a precédé, puis accompagné, l'evolution d'une affection maligne ; cette fois il s'agissait, dans les deux cas, d'une leucémie.

Comment expliquer non plus ces Cushing paranéoplasiques, mais cette fois ces Basedow paranéoplasiques ? Laissons la parole à Monsieur le Professeur de GENNES :

La maladie de Basedow semble être le plus souvent la résultante d'un dérèglement du système thyro-régulateur et le syndrome d'hyperthyroïdie n'y apparaît que comme un effet réactionnel. De fait, la cause occasionnelle d'un syndrome basedowien est décelable dans 90 p. cent des cas environ. Cette étiologie est presque toujours extra-thyroïdienne. A l'époque de predilection de la maladie de Basedow, c'est-à-dire à l'époque "sexuelle" de l'existence, le facteur déclenchant est souvent d'essence endocrino-sympathique : stress psycho-affectif plus ou moins intense, plus ou moins brutal, agissant sur un terrain endocrinien dont l'équilibre est perturbé à l'occasion de ménopause, castration, puberté, grossesse, et sur un terrain nerveux prédisposé.

Et plus loin, de GENNES écrit :

Lorsque, ce qui est beaucoup moins fréquent, l'hyperthyroïdie se manifeste après la période critique, il nous est apparu que dans un nombre non négligeable de cas elle accompagnait une affection maligne. En moins de quatre ans, nous avons pu réunir personnellement sept observations de cette troublante associa-

tion.

Et encore :

Tous ces faits cliniques possèdent entre eux bien des points communs. Dans toutes nos observations, c'est bien l'hyperthyroïdie qui cliniquement du moins, a ouvert la scene par un syndrome franc, défini par un amaigrissement rapide et important, une tachycardie considerable. A ces symptômes se juxtaposaient toujours une polydypsie ainsi qu'un syndrome myasthénique. Par contre, le goitre restait modeste ou faisait totalement defaut.

De même, les signes oculaires étaient discrets, réduits à l'eclat du regard et à la rétraction de la paupière supérieure sans qu'il existât d'exophtalmie protrusive. L'authenticité de l'hyperthyroïdie fut vérifiée par l'élévation très nette du métabolisme basal et des taux de fixation de l'iode radio-actif ...

Le traitement par les antithyroïdiens de synthèse a constamment entraîné une nette amélioration du syndrome d'hyperthyréose : arrêt de l'amaigrissement, reprise pondérale, réduction de la tachycardie, disparition des troubles musculaires et de la soif. Ce n'est que dans les semaines ou les mois qui suivirent qu'un élément symptomatique nouveau permit de reconsiderer le probleme, et de découvrir le cancer.

Ces faits ont un gros intérêt pratique et diagnostique. Quant à leur interprétation physiopathologique, qu'il s'agisse d'hyperthyroïdie, ou d'hypercorticisme, d'apparition paraneoplasique, seules encore des hypothèses s'offrent à nous.

Il est, en effet, concevable que le milieu biochimique et neuro-hormonal de l'organisme porteur d'une tumeur maligne puisse avoir un retentissement sur certaines glandes endocrines, et exercer sur elles une action d'excitation entraînant leur hyperfonctionnement, leur hypersécrétion, donc un syndrome bioclinique soit de Basedow, soit de Cushing, selon que la thyroïde, ou la corticosurrénale, ont été particulièrement et sélectivement sensibles à ces incitations. Mais il est également plausible qu'une hypersécrétion hormonale, thyroïdienne, corticosurrénale, favorise la prolifération cellulaire susceptible de cancérisation. Dans les cas de Basedow, c'est généralement le syndrome endocrinien qui a été observé le premier ; dans le syndrome de Cushing, ou bien chez un sujet porteur de tumeur, les bilans ont montré l'hypercorticisme, ou bien la symptomatologie Cushingoïde a bien été la première en date à être notée. Les faits n'apportent guère la clef de cette double pathogénie, cancer d'une part, syndrome endocrinien d'hyperfonctionnement thyroïdien ou corticosurrénalien, d'autre part. Le fait que les métastases surrénales ne semblent jouer aucun rôle incite à supposer qu'un facteur humoral, corticotrope, thyréotrope, pourrait être soit sécrété directement par le tissu tumoral, quelle qu'en soit la nature, quel qu'en soit le siège, soit encore déclenché plus indirectement par les conditions biologiques mêmes qui caractériseraient l'état cancereux.

Sur le plan pratique, de GENNES conseille de procéder à une très minutieuse recherche d'une possible tumeur maligne chez tout malade présentant une hyperthyroïdie en dehors des âges auxquels on est accoutume de l'observer. Quant à l'hypercorticisme, il peut lui

aussi motiver une telle recherche, ce qui est d'ailleurs de règle, mais surtout au niveau de la corticosurrenale et de l'hypophyse. D'autres foyers tumoraux peuvent être en cause, et les observations semblent prouver qu'ils risquent d'être plus ou moins longtemps méconnus.

P. BERTHELOT, à propos des hypercorticismes paranéoplasiques se demande si l'origine des incitations hormonales ne serait pas hypophysaire, avec secrétion accrue d'ACTH : l'irradiation hypophysaire chez un porteur de cancer thymique et chez un porteur de tumeur bronchique, avec chaque fois Cushing, a en effet assuré une certaine amélioration. L'origine hypophysaire des syndromes endocriniens paranéoplasiques serait d'autant plus séduisante qu'elle est susceptible de s'appliquer aux diverses formes anatomophysiologiques de ces syndromes, aussi bien hyperthyroïdiens qu'hypercorticosurrénaliens.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Nous avons pu réunir quelques cas de cancer bronchique associé à un syndrome d'hypercorticisme type Cushing, tant biologique que clinique. Il ne saurait s'agir de simple coïncidence, et la responsabilité de la tumeur maligne semble bien en cause.

II - En effet, le syndrome d'hypercorticisme est susceptible d'apparaître, ce qui est logique, en présence de métastases surrénaliennes, mais aussi, ce qui est plus troublant, avec des métastases extra-surrenaliennes. Les verifications necropsiques ont alors montré, dans la quasi-totalité des cas, une hyperplasie simple, bénigne, mais parfois énorme, des surrénales.

III - De plus, cet hypercorticisme paranéoplasique a pu s'observer en présence de tumeurs malignes non bronchiques, le siège en étant le thymus, le pancréas, l'ovaire, l'hypophyse, la thyroïde, exceptionnellement même le col utérin. Tout se passe donc comme si c'était le cancer en soi, et le milieu biochimique qu'il crée, ou dont il dépend, qui puisse agir, directement ou indirectement, comme un stress responsable alors de l'hyperfonctionnement endocrinien, en l'espèce corti-

cosurrenalien.

IV - Mais il existe également des syndromes de Basedow paranéoplasiques, l'hyperthyroïdie apparaissant d'abord comme isolée, puis ultérieurement, un cancer, bronchique ou digestif surtout, est découvert.

V - Le seul facteur commun dans ces syndromes endocriniens paranéoplasiques pourrait être l'hypophyse, directement ou indirectement en cause, dans l'organisme cancéreux, sans que l'on sache encore avec précision dans quel ordre chronologique les influences s'exercent pour aboutir à la coexistence du Basedow ou du Cushing, d'une part, et de la tumeur maligne, d'autre part.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
Signé L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris:
Signé : J. ROCHE.

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

P. BERTHELOT, J.P. BENHAMOU, R. FAUVERT
Hypercorticisme et cancer de l'utérus. Etude d'un cas et revue de la littérature.
Presse Méd. LXIX pages 1899-1902
21 octobre 1961

R. BETTLEY
Acanthosis Nigrican associated with Cushing's syndrom.
Proc. 10th Intern. Cong. Dermatol. Londres C.R. pages 474-476 1952

H. BRICAIRE, R. TOURNEUR, R. MOREAU, J.LEPRAT
Maladie de Cushing par tumeur maligne de l'hypophyse.
Bull. Mém. S.M. Hôp. Paris LXXVII pages 185-196 1961

E.B. del CASTILLO, C. GALLI MAININI, J. REFORZO MEMBRIVES, F.A. de la BALZE
El sindrome endocrino del cancer de pulmon.
Rev. Clin. Espan. XVIII pages 94-97 1945

N.P. CHRISTY
Adrenocorticotrophic activity in the plasma of patients with Cushing's syn-

drome associated with pulmonary neoplasma.
Lancet I pages 85-86 1961

L. de GENNES, H. BRICAIRE
Maladie de Basedow et affections malignes.
Presse Med. LXIV page 2039 5 déc.1956

W.E. ESCOVITZ, I.M. REINGOLD
Functioning malignant bronchial carcinoid with Cushing's syndrome and recurrent sinus arrest.
Ann. intern. Med. LIV pages 1248-1259 1961

M.T. HARRISSON, D.A. MONTGOMERY, A.S. RAMSEY, J.M. ROBERTSON, R.B. WELBOURN
Cushing's syndrome with carcinoma of bronches and with features suggesting carcinoid tumor.
Lancet I pages 23-25 1957

R.D. KOVACH, L.H. KYLE
Cushing's syndrome and bronchogenic carcinoma.
Amer. Journ. Med. XXIV pages 981-988 1957

J.M. LEWIS, N.B. SEARLE, G.L. JORDAN
Cushing's syndrome and bronchogenic carcinoma.
Amer. intern. Med. LII pages 1138-1146 1960

R.S. MACH, P. RENTCHNICK, J.LAGIER, H.C.PLATTNER
Syndrome humoral d'hypercorticisme avec alcalose et hyperkaliémie par métastases surrénaliennes de carcinomes bronchiques.
Presse Méd. LXVI pages 437-438
12 mars 1958

L.J. MARKS, A.E. ANDERSON, H. LIBERMAN
Carcinoma of the lung associated with marked adrenocortical hyperplasia and adrenal hyper-responsiveness to ACTH in the absence of Cushing's syndrome.
Amer. intern. Med. LIV pages 1243-1248 1961

MATRAS
Acanthosis nigricans bei Hypophysen tumor.
Zbl. Hant. Geschle cht. LIII page 292 1936

C. METZLER, E.B. FLINK
Adrenal cortical hyperfunction associated with metastatic bronchogenic carcinoma.
Lancet LXXVI pages 242-244 1956

J.M. de PODESTA
Syndrome de Cushing et cancer du pancréas endocrine associés.
Presse Méd. LXVII page 316 14 fév. 1959

F.D. ROSENTHAL
Adrenocortical hyperactivity in a patient with bronchial carcinoma and diabetes mellitus.
Brit. Med. Journ. II pages 139-141 1957

W.B. SPAUDLING, W.A. OILLE, A.G. GORNALL
Mineralocorticoidlike disturbance associated with adrenal metastases from a bronchogenic carcinoma.
Ann. intern. Med. XLII pages 444-451 1955

M.G. THORNE
Cushing's syndrome associated with bronchial carcinoma. An enquiry into the relationship of this syndrome to neoplastic disease.
Guy's Hosp. Rep. CI pages 251-272
1952

R.K. WINKELMANN, S.R. SCHEEN Jr, L.O. UNDERDAHL
Acanthosis Nigricans and endocrine disease.
Journ. Amer. Med. Assoc. LXXIV pages 1145-1152 29 octobre 1960

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I - Avant-Propos 19

II- Syndrome de Cushing et cancer bronchique 23
a) sans métastases surrénales 23
b) avec métastases surrénales 27

III - Syndrome de Cushing et cancer extra-bronchique 33

IV - Cancer bronchique et syndrome de Basedow 40

V - Conclusions 45

VI - Bibliographie 47

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-